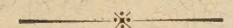


Travail du Centre anticancéreux de l'Université de Montpellier.

(Laboratoire de Physiologie. — Professeur L. HÉDON).

**Sur quelques effets
des injections
intra-péritonéales de 3, 4 - benzopyrène**



THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 3 mai 1939

Par M. Alexandre KALECKI

DIPLOMÉ D'HYGIÈNE

Né le 8 avril 1914, à Lodz (Pologne)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

(MENTION « MÉDECINE »)

**Examineurs
de la Thèse.**

MM. L. HÉDON, professeur, *Président*.
GRYNFELTT, professeur.
LAMARQUE, professeur.
P. RIMBAUD, prof. agr.

Assesseurs.



MONTPELLIER
IMPRIMERIE LAFFITTE-LAURIOL, RUE COLLOT, 3

1939

Sur quelques effets
des injections
intra-péritonéales de 3, 4 - benzopyrène



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555601_0100

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 10

Travail du Centre anticancéreux de l'Université de Montpellier.

(Laboratoire de Physiologie. — Professeur L. HÉDON).

**Sur quelques effets
des injections
intra-péritonéales de 3, 4 - benzopyrène**



THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 3 mai 1939

Par M. Alexandre KALECKI

DIPLOMÉ D'HYGIÈNE

Né le 8 avril 1914, à Lodz (Pologne)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

(MENTION « MÉDECINE »)

**Examineurs
de la Thèse.**

MM. L. HÉDON, professeur, *Président.*

GRYNFELT, professeur.

LAMARQUE, professeur.

P. RIMBAUD, prof. agr.

Assesseurs.

— ♦ ♦ ♦ —
MONTPELLIER

IMPRIMERIE LAFFITTE-LAURIOL, RUE COLLOT, 3

1939

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs.

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	L. HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique	GRYNFELTT
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	N....
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	GIRAUD.
Clinique chirurgicale	RIMBAUD.
Clinique obstétricale	MASSABUAU, assess.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	RICHE.
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge	P. DELMAS.
Clinique de dermatosyphiligraphie	EUZIERE, <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOUDET.
Clinique des maladies des voies urinaires	MARGAROT.
Clinique gynécologique	ÉTIENNE.
Clinique ophtalmologique	JEANBRAU.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie maxillo-faciale	LAPEYRE.
Radiologie (ch. de c.)	DÉJEAN.
Anatomie (ch. de c.)	TERRACOL.
Histologie (ch. de c.)	LAMARQUE.
	LAUX.
	GRANEL.

Honorariat

Professeurs honoraires : MM. RODET, TÉDENAT, GALAVIELLE, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, BOSCH, VIRES, VILLARD et CABANNES.

Chargés de cours complémentaires.

Histoire naturelle médicale	MM. HARANT, Dr.
Pathologie médicale et Clinique propédeutique médicale	BAUMEL, agr.
Clinique propédeutique médicale	P. RIMBAUD, agr.
Clinique des maladies contagieuses	JANBON, agr.
Clinique phthisiologique	BOUDET, prof.
Chirurgie expérimentale	GUIBAL, agr.
Pathologie externe	MOURGUE-MOLINES, ag.
Médecine opératoire	ROUX, agr.
Accouchements	CADÉRAS DE KERLEAU, Dr.
Ophtalmologie	DÉJEAN, prof.
Stomatologie	FERRIER, Dr.

Agrégés en exercice.

Bactériologie	MM. CARRÈRE.
Médecine	JANBON.
	BAUMEL.
	P. RIMBAUD.
	LAFON, ch. d'agr.
	BOUCOMONT, ch. d'agr.
Chirurgie	AIMES.
	MOURGUE-MOLINES.
	GUIBAL.
	ROUX.
Chimie	MONNIER, ch. d'agr.
Obstétrique	CADÉRAS DE KERLEAU, ch. d'agr.

Examineurs de la thèse.

MM. L. HÉDON, professeur, <i>président</i> .	MM. LAMARQUE, professeur.
GRYNFELTT, professeur.	P. RIMBAUD, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A qui je dois le meilleur de moi-même.

A. K.

A MA FAMILLE

A MADAME ET MONSIEUR LE DOCTEUR M. J. SZARFF

Mes meilleurs amis.

A TOUS MES AMIS

Chers compagnons de ma jeunesse.

A. K.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. HÉDON

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

*Qui a bien voulu m'accueillir dans
son laboratoire, me donner tous les
moyens de mener à bien ce travail et
qui m'a fait l'honneur d'en accepter
la présidence.*

*Modeste témoignage de respectueuse
et profonde gratitude.*

A. K.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRYNFELTT

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DIRECTEUR DU CENTRE ANTICANCÉREUX
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

*Je le remercie pour l'intérêt qu'il a
toujours témoigné à ce travail et pour les
conseils qu'il m'a prodigués. Hommage
de profonde reconnaissance.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMARQUE

SOUS-DIRECTEUR DU CENTRE ANTICANCÉREUX
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
CHEF DE SERVICE A LA CLINIQUE CURIE

*Qu'il veuille bien accepter ici l'ex-
pression de profonde gratitude pour
l'accueil qu'il m'a réservé dans son
service et la bienveillance qu'il m'a
toujours témoignée. Hommage respec-
tueux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RIMBAUD

*Pour l'honneur qu'il m'a fait en
acceptant de faire partie de mon jury
de thèse.*

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

A. K.

AVANT-PROPOS

Nous avons eu l'honneur de travailler durant deux ans dans le laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Montpellier, en vue de l'élaboration de notre thèse inaugurale. Le sujet primitif que Monsieur le Professeur L. HÉDON nous proposa, fut l'étude des modifications survenant dans le développement des cultures des tissus embryonnaires et néoplasiques sous l'influence des variations chimiques et des différences de concentration ionique du milieu de culture. Ce sujet, au cours du travail effectué entièrement en collaboration avec notre ami le Docteur SZARFF, a dû être à la fois restreint et élargi.

Restreint, car nombreuses ont été les modifications qui se révélèrent incompatibles avec la technique de culture employée; à notre grand regret nous nous vîmes obligé d'abandonner la culture de tissus en milieu alcalinisé, ainsi que nos essais de cancérisation du tissu hépatique *in vitro* par incorporation du 3, 4-benzopyrène dans les cultures qui ne nous ont permis d'observer, après quelques mois d'expérimentation, que les lésions de dégénérescence la plus banale, sans aucun caractère spécifique. Seule, l'acidification du milieu, chose théoriquement moins intéressante, nous a donné la satisfaction de pouvoir établir le seuil d'acidité réelle au-dessous duquel s'arrête le développement des tissus en culture.

Elargi, parce que nous avons cru intéressant de poursuivre parallèlement à nos recherches *in vitro* l'influence des mêmes facteurs sur des animaux vivants. Ceci nous amena à utiliser le 3,4-benzopyrène que nous avons administré, par la voie sous-cutanée, à des souris soumises à des régimes alimentaires variables. C'est au cours de nos lectures que l'idée nous est venue d'essayer également la voie intra-péritonéale. Les résultats obtenus, bien que peu nombreux, nous ont paru assez dignes d'intérêt pour que leur exposé et leur discussion puissent constituer le sujet de notre thèse de doctorat.

INTRODUCTION

Au mois de février 1934, M. N. WATERMAN, médecin-biologiste du laboratoire Antoni Loëwenhoeck-Huis à Amsterdam, a fait devant l'Association française pour l'étude du cancer une très intéressante communication sur ses recherches personnelles concernant la greffe intra-péritonéale de tumeurs malignes.

L'auteur attira, à juste titre, l'attention de son auditoire sur le fait que la simple manipulation, que paraît être la greffe au trocard, constitue en réalité une intervention beaucoup plus complexe, dans laquelle en même temps que des éléments figurés sont introduits par surcroît sous la peau de l'animal greffé des éléments nécrotiques, du liquide interstitiel et une petite quantité de sang. Bref, tout un mélange hétérogène acellulaire qui, joint aux éléments cytologiques de la tumeur et de son stroma, constitue le greffon ordinaire. Or, si l'on prend soin de séparer de ce tout les éléments cellulaires du greffon par des lavages répétés au sérum physiologique, on est frappé par les difficultés rencontrées dans la réussite de la transplantation de la tumeur. Avec des tumeurs de très haute malignité, là où le plus petit greffon réussit dans la presque totalité des cas, il faut employer une quantité énorme de cellules lavées, avec un résultat qui demeure toujours incertain. WATERMAN se demanda, si dans la transplantation en série de tumeurs malignes il n'inter-

viendrait pas, à côté du facteur cellulaire, un autre, représenté par les déchets extra-cellulaires. Par ses expériences de greffe intra-péritonéale, cet auteur délimita nettement le rôle qui revient à ce dernier facteur. Il greffa intra-péritonéalement chez le rat et la souris blanche plusieurs types de tumeurs (Adénocarcinome d'Ehrlich de la souris blanche, carcinome de Schmidt de la souris blanche et carcinome de Walker du rat blanc). Après un temps de latence variable, tous les animaux présentèrent une ascite très abondante, de l'ordre d'environ 20 cm³ chez la souris en particulier. A l'autopsie fut trouvée une mince lame cellulaire, doublant le péritoine, lame constituée d'éléments cancéreux.

Le liquide, prélevé par ponction et réinjecté dans la cavité péritonéale d'un animal neuf, reproduisait chez celui-ci les mêmes lésions; de telle sorte que la transmissibilité en série existe pour cette nouvelle forme tumorale créée entièrement par des procédés de laboratoire. L'injection sous-cutanée donne naissance à une tumeur en tous points analogue à la tumeur originelle.

Si l'on soumettait au préalable ce liquide à la centrifugation prolongée suivie de filtration à travers une bougie poreuse, aucune tumeur n'apparaissait chez l'animal utilisé après l'injection intra-péritonéale. La présence d'éléments cellulaires non tumoraux, en particulier l'addition de tissus embryonnaires, ne modifie en rien le résultat. Tout au plus observait-on un granulome qui disparaissait spontanément et d'une manière rapide. Le rôle de ce liquide filtré reste pourtant très grand. La greffe intra-péritonéale du culot de centrifugation mis en suspension dans du sérum physiologique se développe avec beaucoup plus de lenteur et

plus tardivement que celle produite par injection du liquide d'ascite brut. Ajouté aux cultures de tissu pour remplacer le jus embryonnaire, le liquide d'ascite exempt de cellules possède la propriété d'entraver le développement du tissu conjonctif, tout en favorisant celui des éléments épithéliaux.

L'expérience de WATERMAN permet donc de conclure que dans le mécanisme intime de la transmission des tumeurs expérimentales par greffe il y a deux éléments d'une valeur inégale. Le premier est la cellule cancéreuse; en son absence toute tentative de reproduction de la tumeur originelle demeure vaine. Le deuxième constitue la partie non cellulaire du greffon. Celle-ci n'est pas indispensable, mais elle favorise le développement de la greffe. Dans le cas des épithéliomas elle paraît être douée d'une puissance élective vis-à-vis des éléments cytologiques de cette série qui seuls profitent de son action stimulante. Les tissus d'origine mésenchymateuse sont au contraire arrêtés dans leur croissance.

*
**

La participation de ce facteur extra-cellulaire permettrait peut-être d'expliquer le fait signalé par FRANICEVIC, et constaté à plusieurs reprises par nous, qu'il est facile d'augmenter d'une façon notable la proportion des greffes prises, soit en injectant à des souris le produit de broyage des tumeurs en suspension dans l'huile d'olive, comme le conseille cet auteur; soit en laissant tremper la tumeur à greffer, pendant une demi-heure environ dans de l'huile d'olive stérile, comme nous l'avons fait avec SZARFF. La nature de l'huile à employer est d'ailleurs sans importance. Nous avons obtenu des résultats analogues en utilisant l'huile

d'arachide et l'huile de lin. Avec l'adénocarcinome mammaire de la souris blanche, maintenu depuis trois ans par transplantations successives au Laboratoire de Physiologie, le nombre de greffes positives montra une hausse de 50 pour 100 par l'emploi de cette dernière modification technique. Il est encore à signaler que les tumeurs greffées de cette manière nous ont paru se développer plus rapidement et surtout atteindre un volume plus considérable. Nous pensons que cela tient surtout à la présence de l'huile utilisée qui évite ainsi au greffon toute déperdition liquidienne, lors de son introduction dans le trocard; ce qui diminue les chances d'introduire sous la peau de l'animal greffé un fragment trop pauvre en constituants acellulaires.

*
**

La tendance actuelle est de voir dans le cancer non seulement une affection localisée avec ses caractères anatomo-cliniques spécifiques, la définissant comme une tumeur non encapsulée, envahissante, récidivante après ablation pour peu qu'elle soit incomplète et métastasante, mais aussi une maladie générale, intéressant l'organisme tout entier : la « diathèse cancéreuse », au sens de REDING. Diathèse qui, pour lui, préexiste à toute manifestation locale et, ainsi que le démontre MAUD SLYE, constitue du point de vue de la génétique un caractère récessif, donc capable dans certaines circonstances de devenir héréditaire à la faveur de croisements entre les individus prédisposés. Cet état, dont certains aspects humoraux nous sont déjà connus, nous ramène vers le même problème des facteurs humoraux, extra-cellulaires du cancer. La découverte par COOK, HIEGER et KENNAWAY des

corps cancérigènes isolés du goudron de houille, puis obtenus par voie synthétique, a depuis quelques années modifié nos conceptions sur la nature intime du processus néoplasique. Aux idées anciennes de MENETRIER, de WARBURG et de tant d'autres auteurs sur la genèse des tumeurs malignes se faisant à partir de cellules ayant acquis par mutation des propriétés nouvelles, il faut ajouter des notions plus modernes, sur le rôle joué par des facteurs extra-cellulaires d'ordre peut-être hormonal, étant donné la parenté chimique existant entre les principaux corps cancérigènes et les composés normalement présents dans l'organisme (cholestérol, acides biliaires, folliculine, prolans, vitamines D, etc...) Une constatation toute récente semble confirmer un tel point de vue. En effet, SCHABAD utilisant un extrait benzénique de foie d'un homme mort de cancer gastrique, foie histologiquement normal, obtint après injection sous-cutanée chez la souris, des tumeurs en tous points comparables au cancer provoqué par les hydrocarbures. N'y aurait-il pas lieu de penser à l'existence probable d'un facteur général d'ordre hormonal ou chimique, qui pourrait être le *primum movens* de la « diathèse cancéreuse » ?

A la lumière de ces faits nouveaux on voit l'intérêt que peut présenter l'étude expérimentale des facteurs extracellulaires dans le problème de la genèse du cancer.

*
**

En nous inspirant de l'idée générale découlant des travaux de WATERMAN, nous nous sommes proposé dans notre travail d'essayer d'obtenir expérimentale-

ment au niveau de la cavité péritonéale de la souris une tumeur par l'action d'injections *in situ* de 3,4-benzopyrène.

Nous n'avons trouvé dans la littérature qu'une seule communication se rapportant à des expériences analogues, celle de BURROWS. Cet auteur injecte hebdomadairement, dans le péritoine de 49 rats, 1 cm³ d'une émulsion faite avec une solution, à 1 pour 100 de 1, 2, 5, 6-dibenzanthracène dans l'huile d'olive. Il poursuivit les injections pendant toute la durée de survie des animaux. La communication de BURROWS ne rapporte que les résultats d'une série de dix animaux, parmi lesquels huit présentèrent des sarcomes nettement caractérisés : sarcomes siégeant en divers points du péritoine ou des viscères intra-péritonéaux. Cinq avaient présenté de l'ascite. Les caractères de cette ascite, sa composition cytologique et chimique, n'ont pas été indiqués. La variété histologique des tumeurs produites était du type sarcome fuso-cellulaire (1).

*
**

Nous avons adopté le plan de travail suivant :

1^o Création des tumeurs par injection intra-péritonéale de 3,4-benzopyrène.

2^o Essai de transmission de la tumeur expérimentale obtenue par injections du liquide d'ascite brut et centrifugé dans le péritoine de souris neuves.

(1) NICODE et REGAMAY dans leurs études sur l'action cancérigène du méthylcholanthrène mentionnent brièvement aussi des expériences du même type. Les tumeurs siégeaient comme dans le cas de BURROWS sur le péritoine et à la surface des organes intra-péritonéaux. C'étaient également des sarcomes.

3^o Essai de l'influence du liquide provenant de la centrifugation de l'ascite sur les cultures de tissus embryonnaires.

Malheureusement, nous n'avons pu réaliser que partiellement ce programme. Les souris qui devaient nous servir de matériel pour les expériences des paragraphes 2 et 3 de notre plan, ont bien présenté une ascite, mais non accompagnée de néoplasie concomitante.

De ce fait, nos essais n'auraient pas grande valeur démonstrative si nous voulions les comparer aux résultats des expériences de WATERMAN, mais nous pensons qu'ils pourront servir de point de départ pour des recherches ultérieures plus complètes.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES ⁽¹⁾

I. — Techniques employées.

A. — INJECTIONS INTRA-PÉRITONÉALES.

L'injection intra-péritonéale chez la souris blanche est une opération facile. Les seuls dangers à éviter sont l'infection et les traumatismes portant sur les vaisseaux et les organes intra-abdominaux. Pour parer à cette première difficulté, nous avons d'abord employé du matériel stérilisé par une ébullition prolongée, nous avons ensuite aseptisé à l'éther le lieu d'injection, et, une fois l'injection faite, nous avons enfin oblitéré le pertuis par une goutte de collodion. Pour éviter les lésions traumatiques, l'emploi d'aiguilles d'assez gros calibre et à biseau court suffit. Malgré ces précautions, la mortalité en cours d'expériences fut élevée.

L'injection s'effectue chez la souris couchée sur le dos et maintenue dans cette position. On pique sur la face interne de la cuisse gauche de préférence, puis

(1) Nous remercions vivement Monsieur le Docteur GURBERT qui a bien voulu interpréter avec sa grande compétence les lésions anatomo-pathologiques que nous lui avons soumises et Monsieur le Docteur LOUBATIÈRES pour les conseils quotidiens qu'il nous a prodigués pendant notre séjour au Laboratoire.

on chemine sous la peau en portant l'aiguille en dedans et en haut jusqu'à la cavité abdominale. Quand on parvient ainsi à peu près à la moitié de la distance qui sépare le flanc gauche de la ligne médiane, on porte la pointe de l'aiguille directement en bas : à ce moment on sent nettement la résistance des muscles abdominaux que l'on traverse. Il faut ensuite maintenir l'aiguille très près de la face profonde des muscles abdominaux, ceci pour éviter les traumatismes viscéraux. Si l'on se trouve réellement dans la cavité péritonéale, on ne sentira aucune résistance en cours d'injection. Après avoir poussé l'injection, on retire l'aiguille et on dépose une goutte de collodion sur l'orifice de sortie de l'aiguille. Une injection correctement exécutée est très bien supportée par l'animal qui, une fois libéré, ne manifeste aucune souffrance.

B. — SOLUTION INJECTÉE.

Nous utilisâmes, comme nous l'avons déjà indiqué, du 3, 4-benzopyrène en solution huileuse. Nous avons choisi cette substance en raison de son pouvoir cancérigène très élevé ⁽¹⁾. C'est une poudre jaune cristalline, en fines aiguilles, ayant un éclat un peu métallique.

Pour obtenir une solution huileuse nous avons employé de l'huile d'olive vierge stérilisée par un chauffage d'une demi-heure au bain-marie à 100°.

Pour obtenir la concentration désirée, à une quantité connue d'avance d'huile stérilisée nous ajoutons, avec tous les soins habituels d'asepsie, la quantité voulue de 3, 4-benzopyrène. Une fois la dissolution

(1) Le 3, 4-benzopyrène nous a été fourni par la maison Hoffmann-Laroche.

obtenue, (elle est assez lente à se faire) le produit a été réparti dans de petits flacons de 5 cm³, stérilisés au four Pasteur et bouchés avec des capsules de caoutchouc stérilisées à l'éther, telles qu'on les emploie d'habitude pour protéger les solutés injectables. La solution huileuse de 3,4-benzopyrène garde la couleur jaune du solvant, mais elle présente un beau reflet violet.

C. — DOSES EMPLOYÉES.

Le premier lot de nos souris a reçu huit injections hebdomadaires de 0 cm³ 5 de la solution huileuse à 1 pour 1000 de 3,4-benzopyrène, ce qui fait en tout pour une souris 4 cm³ d'huile contenant 4 mg. de 3,4-benzopyrène. Cette dose est indiquée par OBERLING, SANNIÉ et GUÉRIN qui l'utilisent par voie sous-cutanée.

Nous nous sommes aperçus avec SZARFF, qu'une telle posologie, et ceci aussi bien pour la voie sous-cutanée que pour la voie intra-péritonéale, présentait le double inconvénient d'être insuffisante, bien que trop riche en excipient. Les facteurs intrinsèques (âge, résistance naturelle), et surtout extrinsèques (régime alimentaire) semblent influencer facilement l'évolution de la tumeur. Le pourcentage de tumeurs obtenues par ce procédé est peu élevé.

Quant au rôle joué par la trop grande quantité d'excipient, nous avons constaté en effet que la résorption de l'huile injectée ne se fait pas dans la semaine qui suit l'injection. Il nous arrivait facilement de retirer de la cavité péritonéale, au cours d'une injection ultérieure, une partie de l'huile injectée précédemment. Nous avons alors cru que la distension mécanique ainsi

produite ne pouvait que fausser les résultats et par elle-même devenir un facteur d'accroissement de la mortalité.

Tout ceci nous a donc incité à augmenter la concentration de la solution huileuse en 3,4-benzopyrène tout en n'employant qu'une quantité moindre d'excipient. En définitive nous injectons par dose et par souris $0\text{ cm}^3\text{ }25$ de la solution à 4 pour 1000; donc au total, pour huit injections, 2 cm^3 d'huile contenant 8 mg. du corps actif.

Avec cette concentration les inconvénients signalés furent écartés. Cette dose a été beaucoup mieux tolérée par les souris, nous n'avons jamais noté la rétention intra-péritonéale d'huile après une semaine de repos. Nous avons pu même accélérer le rythme des injections que nous avons faites tous les cinq jours pour les quatre premières injections. Pour les quatre dernières, nous avons gardé le rythme hebdomadaire, vu les troubles généraux qui commençaient à ce moment.

D. — CHOIX ET CARACTÉRISTIQUES DES ANIMAUX EMPLOYÉS.

Les animaux choisis pour l'expérimentation furent des souris blanches, provenant de l'élevage du Laboratoire de Physiologie. C'est une race résistante au cancer : pendant neuf ans que les souris furent observées, on ne trouva que 17 tumeurs spontanées, dont aucune transmissible sur une population moyenne de 500 animaux environ.

Nous nous sommes servis d'animaux jeunes et résistants, des deux sexes, qui, en dehors des injections intra-péritonéales, n'ont subi aucune autre intervention

ni traitement spécial. Leur régime alimentaire comprenait des grains d'avoine, de sarrazin et de blé, ainsi que des légumes divers : choux, carottes, pommes de terre.

Les souris ont été gardées dans des cages métalliques, comprenant chacune cinq à dix animaux en moyenne. Pour pouvoir distinguer nos souris, à chacune d'elles nous amputâmes un doigt différent de la patte postérieure.

Durant tout le temps d'expérience, les souris furent contrôlées chaque jour. Tous les animaux morts, sauf quelques-uns d'entre eux dévorés en partie par leurs congénères, furent autopsiés et chaque fois que l'autopsie permit de constater des modifications tant soit peu intéressantes, l'examen microscopique, après la fixation de l'animal au formol neutre, fut pratiquée.

II. — Résultats.

A. — OBSERVATION DES ANIMAUX.

Nos expériences ont porté sur 42 souris réparties en six lots ⁽¹⁾. Comme nous l'avons déjà exposé dans la partie consacrée aux doses employées, le premier lot a reçu huit injections de 0 cm³ 5 de la solution huileuse de 3,4-benzopyrène à 1 pour 1000, tous les autres lots, 0 cm³ 25 de la solution à 4 pour 1000.

D'une manière générale, dans tous les lots, nous avons remarqué que les souris toléraient assez bien les premières injections. Pourtant, à partir de la quatrième ou cinquième injection, leur état général commençait à fléchir. Les animaux devenaient paresseux, peu excitables, las; ils se tenaient réunis, comme agglomérés, dans un coin de la cage. Les souris prenaient alors l'aspect globuleux caractéristique des animaux malades. Cette attitude est due à la fois au hérissément des poils et à la tendance que présente l'animal de se replier sur lui-même. Les souris s'alimentaient très mal à partir de ce moment. Elles mangeaient peu et sans appétit. Les aliments, dont elles sont très friandes normalement, demeuraient intacts au fond des cages pendant plusieurs jours. Sur le nombre important des femelles, faisant partie de nos lots, (environ la moitié des animaux en expérience) aucune n'est devenue gravisée; fait que l'on constate couram-

(1) Les circonstances ne nous ont malheureusement pas permis d'observer pendant un temps suffisant les deux derniers lots comprenant 17 animaux dont 6 sont encore vivants.

ment avec les mêmes doses de corps cancérigènes lorsqu'ils sont administrés par voie sous-cutanée. Nous avons constaté d'ailleurs que cette dernière voie d'introduction est plus compatible avec une tolérance meilleure.

Nous croyons utile avant de discuter les résultats obtenus de donner une brève observation pour chacune de nos souris.

LOT I (5 animaux).

Doses employées : 0 cm³ 5 de la solution huileuse de 3,4-benzopyrène à 1 pour 1000.

Première injection : 14 février 1938.

Souris N° 1. — A reçu trois injections. Morte le 7 mars 1938. A l'autopsie, peau grisâtre et congestionnée au voisinage du lieu d'injection. Foie petit, mou et friable. Rate normale. Péritoine épaissi, sans placards inflammatoires visibles. Présence d'une petite quantité de liquide fétide dans la cavité péritonéale.

Cause probable de la mort : Péritonite aiguë.

Souris N° 2. — Morte le 25 février 1938 après avoir reçu deux injections. A l'autopsie on trouve le péritoine et tous les organes intra-péritonéaux couverts par un enduit blanchâtre important surtout dans la région splénique, critère d'une péritonite mortelle.

Souris N° 3. — Morte le 22 février, après avoir reçu une seule injection. A l'autopsie, lésions typiques de péritonite : enduit blanchâtre, distension des anses intestinales, etc...

Souris N° 4. — Morte le même jour que la précédente après une seule injection. A l'autopsie, aspect tout à fait normal de la cavité péritonéale, où se voyaient encore des traces de l'huile injectée. Le sang est coagulé dans tous les vaisseaux principalement dans le système veineux cave-inférieur (septicémie probable).

Souris N° 5. — Morte le 11 mars 1938 d'une péritonite constatée à l'autopsie. A reçu quatre injections.

LOT II (5 animaux).

Doses employées : 0 cm³ 25 de 3,4-benzopyrène à 4 pour 1000 pour une injection, huit injections par souris.

Première injection, 10 août 1938; dernière injection, 8 octobre 1938.

Souris N° 6. — Morte le 11 novembre après huit injections. Depuis le mois de septembre, distension modérée de l'abdomen. Absence de modifications pathologiques importantes à l'autopsie.

Souris N° 7. — Distension progressive de l'abdomen à partir de la deuxième quinzaine de septembre, en même temps que l'état général s'altère progressivement. Ponction d'ascite le 29 octobre. Morte le 3 novembre. A l'autopsie, il y avait dans l'abdomen une sérosité abondante, fétide et teintée de sang. Les anses intestinales étaient agglutinées. Présence de masses blanchâtres d'aspect inflammatoire disséminées dans la cavité péritonéale. Foie, rate et rein atrophiés, pâles et ratatinés. Contenu thoracique normal.

Souris N° 8. — Bon état général, persistant jusqu'à la mort, seule une certaine paresse de l'animal est observée. Morte le 15 octobre 1938. A l'autopsie, foie atrophié, le péritoine présente par endroits des plaques d'épaississement grisâtre, absence d'ascite.

Souris N° 9. — Au mois d'octobre, apparition d'ascite abondante qui distendait progressivement la cavité abdominale. Souris très amaigrie, peu vive. Morte le 12 novembre. A l'autopsie, cavité abdominale distendue par 7 cm³ d'un liquide blanc-rosâtre. Le feuillet pariétal du péritoine paraissait être légèrement épaissi. Pas d'autres modifications macroscopiques. L'examen histologique a été pratiqué par Monsieur le Docteur GUIBERT :

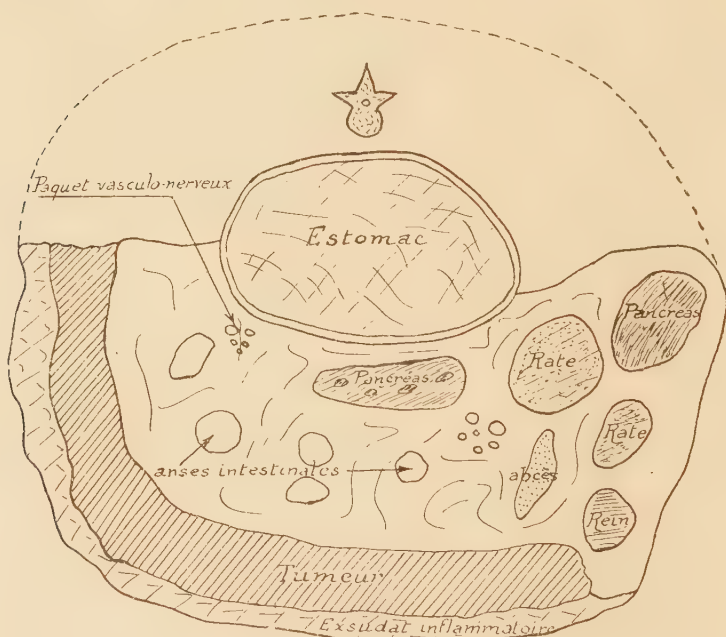
« Pour ne pas troubler les rapports de la tumeur abdominale avec les organes qui l'entouraient, nous avons pratiqué l'inclusion à la paraffine d'un bloc tissulaire comprenant la plupart des viscères abdominaux. On trouvera schématisée ci-joint, la topographie de ce que le microscope nous a permis de voir.

« La tumeur qui formait le placard péritonéal réalise la structure histologique du *sarcome polymorphe à cellules géantes*. La formule histologique de ce sarcome polymorphe à cellules géantes est la suivante : Il s'agit d'une prolifération anarchique et très active d'éléments cellulaires éminemment polymorphes. Leur activité mitotique

» et amitotique est très grande et les figures de caryocynèse
 » monstrueuse sont fréquentes. On observe en outre de très
 » nombreux éléments multinucléés : Ceux-ci présentent
 » une structure assez variable, tantôt celle d'éléments mé-
 » gacaryocytaires, tantôt celle d'éléments myéloplaxiques.
 » En certains points, l'attention est retenue par la présence
 » de lacunes sanguines du type sarcomateux, c'est-à-dire,
 » bordées directement par des cellules cancéreuses.

» Il convient, enfin, de signaler la présence de petits
 » foyers de nécrobiose aseptique. En résumé il s'agit d'une
 » prolifération cellulaire cancéreuse très active et accom-
 » pagnée de greffes ou métastases réalisant la structure du
 » *sarcome polymorphe à cellules géantes* tel que certains
 » auteurs l'ont décrit chez la souris et notamment Ch. OBER-
 » LING et M. P. GUÉRIN.

» Les greffes ou métastases tumorales qui siégeaient au
 » niveau du péritoine pariétal et de la face interne du dia-
 » phragme, présentent, histologiquement, la même struc-
 » ture que la tumeur abdominale.



Coupe trans-abdominale de la souris N° 9.

» L'examen cytologique du liquide d'ascite a montré qu'il
 » comportait de nombreuses hématies, des cellules épithé-
 » liales desquamées, des cellules inflammatoires diverses
 » et aussi des cellules néoplasiques. »

Souris N° 10. — A la fin du mois d'octobre, apparition d'une ascite qui augmente lentement; morte le 12 novembre 1938. A l'autopsie, présence dans la cavité péritonéale de 5 cm³ d'un liquide opaque, blanc-rosâtre. Le foie était pâle. On notait au voisinage de la rate l'existence d'une masse blanche friable d'aspect tumoral.

L'examen anatomo-pathologique fut effectué en même temps que celui de la souris précédente. Il a donné des résultats superposables.

LOT III (5 animaux).

Dose totale : 4 mg. de 3,4-benzopyrène en solution à 4 pour 1000, répartie en huit injections de 0 cm³ 25.

Première injection, 25 août 1938; dernière injection, 13 septembre 1938.

Souris N° 11. — Son état général demeura satisfaisant jusqu'à sa mort survenue le 8 octobre, mort que rien ne permettait de prévoir. L'autopsie n'a pu être pratiquée, l'animal ayant été dévoré par ses congénères.

Souris N° 12. — La distension de l'abdomen coïncidant avec un très mauvais état général fut observée à partir du 29 septembre. Morte le 18 octobre. A l'autopsie, on trouve le péritoine épaissi et par endroits blanc-nacré. Ascite très abondante, le liquide était opaque, blanc-rosâtre. L'aspect général des lésions n'était pas du type inflammatoire. En l'absence d'examen anatomo-pathologique, il est difficile de juger la nature exacte des troubles observés.

Souris N° 13. — L'état général a été profondément altéré. Morte le 2 octobre. A l'autopsie, on nota la pâleur du foie et de la rate, ainsi qu'une certaine distension parétique des anses intestinales. Par contre, au niveau de la cage thoracique, on observa une congestion très importante des deux poumons. Il s'agissait certainement d'une pneumopathie aiguë.

Souris N° 14. — Les trois jours précédant le 26 octobre, altération progressive de l'état général. Morte à cette date. A l'autopsie, péritonite avec exsudation peu abondante, plaques d'épaississement inflammatoire mésentériques très abondantes.

Souris N° 15. — L'état général se maintint satisfaisant durant toute la survie, sauf les quelques derniers jours avant la mort, survenue le 23 octobre. A ce moment, la cavité abdominale paraissait être distendue par une quantité importante de liquide. A l'ouverture de l'abdomen les anses grêles font immédiatement saillie à travers la brèche. Elles sont très distendues. Il s'agissait nettement d'une occlusion siégeant à la partie distale du grêle. Un peu de sérosité fétide dans la cavité péritonéale. La cause de l'occlusion n'a pu être trouvée.

LOT IV (10 animaux).

Doses employées : 0 cm³ 25 de la solution huileuse de 3, 4-benzopyrène à 4 pour 1000, pour une injection. Huit injections par souris.

Première injection, le 30 novembre 1938; dernière injection, le 31 décembre 1938.

Souris N° 16. — Pas de modifications importantes durant la survie. Morte le 30 décembre, dévorée par ses congénères.

Souris N° 17. — Morte au cours de la cinquième injection par choc ou hémorragie. A l'autopsie, cavité péritonéale remplie de sérosité fortement teintée de sang et contenant des gouttelettes graisseuses.

Souris N° 18. — Assez mauvais état général vers la fin du mois de décembre. Morte le 3 janvier 1939. A l'ouverture de l'abdomen on trouva les anses intestinales agglutinées. Absence de liquide exsudatif. L'examen anatomopathologique a été pratiqué par Monsieur le Docteur GURBERT :

« L'examen histologique a porté sur un bloc tissulaire » comprenant l'ensemble des viscères abdominaux.

» On ne trouve pas trace de néoplasie : Les anses intestinales fortement distendues sont soudées entre elles » par un processus de péritonite fibrineuse adhésive sans » signe inflammatoire spécifique.

» A noter, dans la lumière intestinale, la présence d'un » cestode identifié, sur nos coupes histologiques, par Monsieur le Docteur HARANT ».

Souris N° 19. — Son histoire est analogue à celle de la souris précédente. Les troubles généraux sont apparus vers le 20 décembre. Morte le 5 janvier 1939 avec les mêmes lésions que la souris N° 18.

Souris N° 20. — Morte après une agonie de deux jours, le 9 janvier. A l'autopsie, un peu de sérosité dans la cavité abdominale. Péritonite fibrineuse adhésive généralisée. Poche purulente dans la région splénique. Tous les organes péritonéaux étaient recouverts d'un enduit blanchâtre.

Il s'agit probablement d'une péritonite généralisée faisant suite à l'ouverture d'un abcès périsplénique.

Souris N° 21. — Morte le 13 janvier. Très mauvais état général les derniers jours. Dévorée par ses congénères.

Souris N° 22. — Morte le 26 janvier. A l'autopsie, péritonite fibrino-adhésive aseptique, comme chez la souris N° 18.

Souris N° 23. — A partir du 10 janvier on constate l'apparition de l'ascite qui augmente progressivement. Le 19 janvier, on procède à la première ponction et on prélève 2 cm³ d'un liquide opaque, blanc-rosâtre. Le 27 janvier, deuxième ponction de 2 cm³. Caractères identiques du liquide prélevé. Les ponctions paraissent améliorer temporairement l'état de l'animal, il s'agissait probablement d'un effet purement mécanique, comme cela s'observe bien souvent en clinique.

Morte le 31 janvier 1939. A l'autopsie, on trouve à peu près 8 cm³ de liquide dans la cavité abdominale. Le péritoine est lisse. En dehors d'une certaine pâleur du foie et des reins, pas d'autres modifications macroscopiques. L'examen microscopique a été pratiqué par Monsieur le Docteur GUIBERT.

« L'examen direct des viscères de deux souris (il s'agit » des souris N° 23 et N° 25) nous a montré des lésions dis- » crètes de péritonite fibrineuse avec une petite quantité de » liquide intra-abdominal. Aucune trace de néoformations » en aucun point de l'abdomen. Nous avons cependant pré- » levé, en bloc, les viscères abdominaux, ainsi que nous » avions précédemment procédé pour les examens qui nous » ont été demandés.

» L'étude histologique des coupes pratiquées sur ces vis- » cères nous a révélé une absence complète de néoplasie. » On ne doit noter qu'un léger exsudat fibrineux à la sur- » face des anses intestinales.

» L'examen cytologique d'un frottis, obtenu avec le liquide » d'ascite, montre que l'on a affaire à un coagulum séreux » renfermant de nombreuses *cellules endothéliales* du péri- » toine desquamé, mais à peu près pas de globules blancs, » *rare lymphocytes*, pas de cellules néoplasiques ».

Souris N° 24. — Le 19 janvier, l'abdomen paraissait être légèrement distendu. La ponction, pratiquée le 25 janvier, ne donna pas d'issue à du liquide. La ponction fut refaite le 31 janvier avec le même résultat. On n'observa guère de modifications depuis cette période jusqu'à la mort survenue le 18 février.

A l'autopsie on trouve seulement le péritoine épaissi avec de nombreuses adhérences.

L'examen microscopique, dû à l'obligeance de Monsieur le Docteur GUIBERT, a donné le résultat suivant :

« L'examen histologique a porté sur l'ensemble des an-
» ses intestinales au sein desquelles on n'avait d'ailleurs re-
» marqué aucune trace de proliférations néoplasiques, mais
» seulement des signes d'exsudat inflammatoire.

» Au microscope, les faits observés macroscopiquement,
» sont confirmés; il n'y a pas trace de néoplasie tissulaire,
» mais seulement, à la surface des anses intestinales, un
» exsudat fibrino-leucocytaire ».

Souris N° 25. — Au début de janvier on nota l'appari-
tion d'une ascite qui distendait la cavité abdominale. L'état
général était très déficient, le gros abdomen contrastait avec
un thorax très amaigri. L'ascite fut ponctionnée le 31 jan-
vier. On a soustrait 1 cm³ de liquide laiteux, légèrement
rosâtre. Après la ponction, aggravation rapide de l'état gé-
néral; morte le 2 février.

A l'autopsie, on trouva le péritoine distendu, contenant
un peu de liquide. Foie, rate et reins normaux. Pas d'adhé-
rences, pas de masses d'aspect inflammatoire ou néopla-
sique. L'examen microscopique, pratiqué par Monsieur le
Docteur GUIBERT, est absolument superposable, quant au
résultat obtenu, à celui de la souris N° 23.

B. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.

Des 25 souris qui ont fait l'objet de nos observations, nous n'en relierons que neuf dont l'histoire nous paraît particulièrement intéressante. Il s'agit des souris Nos 9, 10, 12, 18, 19, 22, 23, 24 et 25. Elles peuvent être divisées, selon la nature anatomo-pathologique des lésions, en trois groupes distincts.

Le premier comprend les souris 18, 19, 22 et 24. Ce sont des animaux morts de péritonite fibrino-adhésive avec très peu ou sans éléments infectieux (péritonite irritative).

Le deuxième groupe est représenté par les souris 23 et 25. Toutes les deux sont mortes après avoir présenté une ascite abondante sans que l'on ait trouvé trace de néoplasie. Cette ascite ne doit pas être considérée comme une exsudation inflammatoire due à un germe quelconque. Ceci pour plusieurs raisons. Le liquide d'ascite brut, centrifugé et le culot de centrifugation en suspension dans du sérum physiologique, furent injectés dans la cavité péritonéale de six souris neuves. Ces six animaux sont encore vivants actuellement, plus de trois mois après l'intervention et pendant tout ce temps ils n'ont jamais présenté le moindre trouble. Il en fut tout autrement avec le liquide d'une péritonite septique prélevé sur la souris N° 7. L'animal neuf qui a reçu intra-péritonéalement 0 cm³ 5 de ce liquide est mort en moins de 72 heures.

D'autre part, lors d'expériences *in vitro*, le liquide d'ascite centrifugé et brut, prélevé sur les souris 23 et 25, fut incorporé dans des cultures de tissus. (Le liquide brut a été employé seulement dans les cultures témoins). Or, en dépit des conditions de prolifération

particulièrement favorables que le germe trouve en de telles circonstances, aucune de nos cultures n'a présenté des signes de contamination.

Le troisième groupe, précédemment mentionné, comprend les souris Nos 9 et 10. Toutes deux ont présenté les tumeurs expérimentales que nous recherchions. Nous y ajoutons également la souris N° 12 qui selon toute vraisemblance a présenté des lésions analogues. Nous avons rassemblé dans un tableau les résultats concernant les trois groupes. Les chiffres indiquent le nombre de jours en comptant à partir de la première injection.

TABLEAU D'ENSEMBLE DES LÉSIONS OBSERVÉES

LÉSION.	NUMÉRO DES SOURIS.	SURVIE TOTALE.	JOUR approximatif d'apparition des troubles.	SURVIE avec la lésion constituée.
Péritonite fibrino-adhésive.	18	34 j.	21 ^{me}	13 j.
	19	36	20	16
	22	47	30	17
	24	80	41	39
Ascite non néoplasique.	23	62	41	21
	25	65	36	29
Ascite néoplasique.	9	63	53	10
	10	63	55	8
	12	54	35	19

De ce tableau il résulte nettement que la péritonite fibrino-adhésive apparaît beaucoup plus tôt que l'ascite non tumorale et l'ascite néoplasique. En général elle est rapidement mortelle, sauf dans le cas de la souris N° 24.

L'ascite non néoplasique apparut dans un temps intermédiaire entre les deux autres lésions; elle aussi semble influencer défavorablement la vitalité des souris qui en furent atteintes.

L'ascite avec néoplasie fut d'une apparition plus tardive, la survie, une fois la lésion constituée, plus courte encore que dans les deux autres cas.

Dans les trois groupes on voit que la survie de l'animal est très compromise dès la constitution d'une lésion péritonéale et quelle que soit sa nature. Il n'y a guère que la souris N° 24 qui paraît échapper à cette règle. Cette marche rapide s'oppose bien à la lenteur d'évolution des tumeurs obtenues après l'injection sous-cutanée. Dans ce dernier cas, en effet, les organes d'importance vitale ne se trouvent pas au voisinage direct du processus morbide. Ils ont donc plus de chances de ne pas subir son influence nocive, pendant un certain temps tout au moins.

On est très tenté de considérer les trois manifestations comme dépendantes de la même cause. Les deux premières pourraient être alors interprétées comme des lésions pré-néoplasiques. La mort précéderait l'apparition de la tumeur, ces lésions pré-néoplasiques étant trop prononcées pour permettre une survie plus longue. Il reste pourtant une cause d'erreur à éliminer pour que ces suppositions puissent être valables. C'est la possibilité d'une action directe de l'huile d'olive dans la genèse de la péritonite fibrino-adhésive et de l'ascite non tumorale, en dehors même de la partici-

pation du 3, 4-benzopyrène. Il nous est difficile d'écarter totalement cette possibilité, bien que les souris, auxquelles nous avons injecté dans le péritoine de l'huile d'olive pure, n'aient présenté par la suite aucun trouble. Mais, le nombre d'injections n'était pas suffisant, ainsi que le nombre d'animaux pris pour cette expérience, effectuée tout à fait fortuitement.

Pourtant la présence d'une réaction exsudative aseptique sèche ou liquidienne paraît être analogue aux nécroses aseptiques que l'on observe en injectant la même solution de 3,4-benzopyrène par voie sous-cutanée.

La réaction exsudative siégeait directement sur le péritoine. Elle persistait, comme cela a été vu à l'examen anatomo-pathologique des souris 9 et 10, après la formation de la tumeur. Le petit nombre des faits observés ne nous permet pas de résoudre la question fort intéressante, de savoir quel est le rapport existant entre les éléments néoplasiques et le péritoine irrité.

*
**

Le point qui nous paraît être le plus intéressant dans nos observations et sur lequel nous voulons insister le plus, est la nature anatomo-pathologique des tumeurs observées. C'étaient, comme l'a constaté Monsieur le Docteur GUIBERT, des *sarcomes polymorphes à cellules géantes*. Or ces tumeurs ont été obtenues dans la cavité péritonéale, cavité tapissée par un endothélium, qui fut mis au contact du corps cancérigène sans pour cela subir une dégénérescence maligne. L'élément histologique, à partir duquel s'était faite la prolifération maligne, était dans ce cas, en effet, la *cellule histiocytaire*.

Les premiers auteurs, qui ont expérimenté les carbures cancérigènes, pensaient que de telles substances introduites dans l'organisme, provoqueraient la cancérisation des tissus se trouvant au voisinage immédiat du produit. Cette hypothèse s'appuyait surtout sur une constatation devenue classique sur la dualité d'action du goudron de houille et de ses dérivés. Ces substances, en effet, appliquées en badigeonnage donnent des épithéliomas; introduites sous la peau par injections, elles provoquent des sarcomes. Mais il y a des restrictions à faire même pour les cas de ce genre. On sait que dans un certain nombre d'expériences une même cause, agissant uniquement en surface sur les léguments, est capable de produire à la fois deux sortes de tumeurs. ROFFO a vu l'apparition simultanée des épithéliomas et des sarcomes sur les oreilles et les pattes des rats soumis à des irradiations solaire ou ultra-violette prolongées. Des faits analogues ont été observés avec le goudron. Ils sont rares chez le lapin : GUÉRIN et BONCIU rapportent un cas de tumeur composée d'éléments mixtes épithéliomateux et sarcomateux. La dégénérescence maligne du tissu conjonctif coexistant avec un épithélioma chez la souris badigeonnée est loin d'être rare : ROUSSY et LEROUX l'étudièrent ainsi que de nombreux auteurs.

Il y a d'ailleurs des différences frappantes dans l'action cancérigène des mêmes produits selon qu'ils agissent sur la peau ou sur des éléments plus profonds. Pour obtenir une cancérisation cutanée les doses doivent être au moins cent fois plus fortes et le temps de latence beaucoup plus prolongé qu'il ne le faut pour produire un sarcome par la voie sous-cutanée ou autre. Bref, dans la cancérisation par badigeonnage, tout se passe comme si la peau constituait un barrage

presqu'infranchissable à la pénétration du corps actif dans les tissus profonds plus sensibles. Par contre l'éclosion de l'épithélioma se fait, une fois atteinte la dose cancérigène nécessaire pour produire la dégénérescence cutanée maligne.

Les revêtements épithéliaux et endothéliaux profonds n'ont pas la solidité de la peau. Leur structure plus délicate, leur minceur et leur pouvoir d'absorption plus élevé font que dans les conditions expérimentales ils ne s'opposent pas à la pénétration et à la diffusion du corps cancérigène. Dans ce cas, la substance introduite va pouvoir agir librement sur les tissus les plus sensibles.

Ces constatations sont en rapport avec un problème nouveau d'une très grande actualité, celui de la spécificité d'action des divers corps cancérigènes. Parmi ces derniers il existe un groupe, celui des corps cancérigènes cycliques voisins de l'aniline, dont l'action spécifique n'est plus à démontrer.

Ces corps représentés par l'ortho-amino-azotoluène et par le para-diméthyl-amino-azobenzène furent découverts par YOSHIDA qui les expérimenta sur le rat. Depuis les auteurs japonais NISHIYAMA, KINOSITA ainsi que SHEAR, FISCHER-WASELS et ZYLBERSZAC les ont étudiés également sur le rat et sur la souris. Ces deux substances introduites par les voies les plus diverses : ingestion, injection sous-cutanée, badigeonnage, produisent toujours le même effet, à savoir, l'hépatome malin transmissible en série. Le pouvoir hépatotrope des agents chimiques cancérigènes de cette série pose le problème de l'existence probable de faits analogues dans la série des hydrocarbures phénanthréniques.

La démonstration en est beaucoup moins aisée, mais toute une série de remarques paraissent témoigner en

sa faveur. L'existence d'une certaine spécificité d'action, pour une raison bien simple, échappa pendant longtemps aux chercheurs. L'action cancérigène de toute cette série s'exerce vis-à-vis des éléments les plus banaux de la série mésenchymateuse. Or, ces éléments sont disséminés dans l'organisme tout entier. La tumeur expérimentale qui apparaîtra, même si elle obéit à la loi de l'action spécifique, va éclore néanmoins, au voisinage du lieu d'introduction du corps cancérigène, d'où, difficulté d'interprétation. Si par hasard l'hydrocarbure agissait en même temps à distance, la tumeur éloignée serait certainement interprétée comme une autogreffe ou une métastase précoce.

Et pourtant chacun des trois principaux hydrocarbures cancérigènes (1, 2, 5, 6 - dibenzanthracène, 3, 4 - benzopyrène et méthylcholanthrène) paraissent avoir une action différente. Une constatation leur est commune : Quand on introduit l'un d'eux dans l'organisme par une voie efficace (la voie digestive ne l'est pas), autre que la peau, la tumeur expérimentale se développe en général aux dépens des mêmes éléments cytologiques et a le plus souvent des caractères anatomopathologiques identiques.

Dans le cas du 1, 2, 5, 6 - dibenzanthracène, c'est la cellule conjonctive banale (fibro-histiocyte) qui est intéressée; elle donne un sarcome fusocellulaire. Après les injections sous-cutanées, des tumeurs de ce genre ont été observées par BURROWS, HIEGER et KENNAWAY chez le rat et la souris, chez cette dernière par DOBROWOLSKAÏA-ZAWADSKAÏA. Le même type de tumeurs a été observé par BURROWS chez la poule à la suite d'injections sous-cutanées; chez le rat, toujours par le même auteur à la suite des injections intra-périto-

néales. DE LEGNERIS a soumis à l'action du 1, 2, 5, 6-dibenzanthracène des cultures de tissus d'embryon de poulet. Ces cultures, après avoir été débarrassées du corps cancérigène, furent greffées à des poules adultes et donnèrent naissance à un sarcome fusocellulaire qui se comportait ensuite comme la tumeur de Rous. Il était donc transmissible par greffe et par filtrat.

L'action du méthylcholanthrène a été étudiée surtout par VALADE. Cet auteur introduisait dans la trachée du rat ce corps en solution dans de l'huile d'arachide à 2 pour 1000. Aucun des animaux en expérience n'a présenté des épithéliomas développés aux dépens du revêtement épithélial de l'arbre trachéo-bronchique ni de l'endothélium alvéolaire, bien que l'huile introduite s'y retrouvait ensuite aisément. Toutes les tumeurs obtenues étaient au contraire des sarcomes, des rhabdomyomes, des rhabdomyosarcomes péri-trachéaux ou péri-œsophagiens. Elles présentaient un degré de différenciation variable et toutes se sont développées à partir de la fibre musculaire striée. L'auteur lui-même attire l'attention sur leur siège qui est celui des régions particulièrement riches en cet élément. Il est également à souligner que le leiomyome fut toujours absent.

Des travaux plus récents ne sont pas concordants, quant au résultat obtenu, avec les expériences de VALADE. NICODE et REGAMEY ont introduit le méthylcholanthrène, par des voies multiples, dans l'organisme de la souris. Quelle que fût la voie employée : sous-cutanée, intra-musculaire, intra-thoracique et endopleurale, intra-péritonéale et intra-testiculaire, les tumeurs qu'ils ont décrites furent toutes analogues. C'étaient des sarcomes dont voici la caractéristique : « Ces tumeurs sont

» faites de cellules fusiformes à noyau allongé. A première vue, le diagnostic de sarcome fibroblastique s'impose. Toutefois, les cellules ne sécrètent pas toujours du collagène et un examen attentif des coupes permet de leur trouver parfois des relations intimes avec l'épithélium de la surface épidermique. Ces tumeurs ressemblent alors, à s'y méprendre, aux épithéliomas sarcomatoïdes à cellules fusiformes que l'on peut provoquer par badigeonnage de la peau au moyen du goudron ou du benzopyrène (NICODE, 1936). Il est cependant absolument impossible de trancher entre carcinome et sarcome ».

VALADE lui-même, dans une publication ultérieure, ne trouve presque pas de différence entre les tumeurs obtenues par le 3, 4-benzopyrène et le méthylcholanthrène. ATHIAS observa un cas de sarcome primitif du cœur, sarcome polymorphe à cellules géantes, survenu chez un cobaye après une injection intracérébrale du méthylcholanthrène. Le même auteur a vu avec FURTANDO-DIAS, chez des rats auxquels ils injectèrent dans le rein une solution de méthylcholanthrène, l'apparition d'une tumeur transmissible. C'était un sarcome polymorphe mêlé d'éléments leimyomateux.

Il n'est pas de notre compétence de faire l'analyse délicate des examens anatomo-pathologiques cités. Nous croyons pouvoir résumer l'action cancérigène du méthylcholanthrène en disant que ce corps paraît être actif vis-à-vis des éléments conjonctifs et musculaires. Comme les autres hydrocarbures, il n'a pas de tendance à s'attaquer aux revêtements épithéliaux et endothéliaux internes.

On pourrait multiplier de pareils exemples. D'autres constatations d'ordre négatif nous semblent non moins démonstratives. Il y a une très grande différence

entre le type histologique des tumeurs spontanées observées d'une manière courante en clinique et chez les animaux et les cancers provoqués par des agents chimiques. Rares et le plus souvent sujettes à caution sont les expériences qui tendent à reproduire par les méthodes chimiques les principaux types classiques des tumeurs. Il n'existe presque pas d'observations d'épithéliomas des voies digestives et de l'utérus. Il est vrai que BONNE et SOEL signalent le cancer de l'intestin antérieur et du poumon apparaissant chez des souris badigeonnées au goudron. Mais de telles observations sont rares et la nature de l'agent cancérigène employé laisse persister un doute. Le goudron n'étant pas un corps pur, on ne sait pas à quelle fraction il faut rattacher cette action.

Les tumeurs mammaires, à part l'observation de MAISIN et COOLEN, n'ont pu être reproduites par les agents de cancérisation les plus variés. Ces deux auteurs signalent chez la souris badigeonnée au benzo-pyrène et au méthylcholanthrène l'apparition de tumeurs mammaires. MAISIN et COLLEN envisagent pourtant à leur sujet la possibilité d'une simple augmentation de fréquence des tumeurs spontanées de cette région.

Ces expériences sont en contradiction avec les recherches faites sur une grande échelle par DOBROWOLSKAÏA-ZAWADSKAÏA. Cet auteur a essayé d'obtenir des adéno-carcinomes mammaires chez une race de souris exempte de cette affection. Elle les a soumises à l'action prolongée des agents cancérigènes les plus divers : 1, 2, 5, 6 - dibenzanthracène, goudron de houille, tube de radon, qui tous furent appliqués localement. Des tumeurs expérimentales diverses firent

leur apparition, mais en aucun cas des cancers de la mamelle.

Seule l'action hormonale de la folliculine comme le relatent LACASSAGNE et NYKA a permis à ces auteurs, d'observer l'apparition d'adéno-carcinomes mammaires chez les souris mâles, issues de races où cette affection est fréquente chez la femelle. Mais, dans ce cas, ce n'est pas la très faible action cancérigène de la folliculine qui en est responsable. C'est son action endocrinienne : elle ramène les mâles à des conditions hormonales voisines de celles du sexe opposé.

Dans la série des tumeurs d'origine mésenchymateuse nous n'avons jamais trouvé dans la littérature une seule expérience qui aurait permis de reproduire après l'emploi d'un corps cancérigène quelconque un ostéosarcome. Et pourtant il s'agit là d'une variété de tumeurs particulièrement fréquente en clinique.

Le 3, 4-benzopyrène qui nous intéresse tout particulièrement ne semble guère échapper aux remarques faites au sujet du 1, 2, 5, 6-dibenzanthracène et du méthylcholanthrène.

Nous avons obtenu dans nos expériences des sarcomes polymorphes à cellules géantes. C'est là une variété histologique que l'on rencontre le plus souvent avec le 3, 4-benzopyrène. OBERLING, SANNIÉ et P. et M. GUÉRIN l'ont décrite à la suite d'injections sous-cutanées. SZARFF l'a revue dans des circonstances analogues. Nous croyons intéressant de citer ici, d'après ce dernier auteur, l'examen anatomo-pathologique, dû à Monsieur le Docteur GUIBERT, pour bien en souligner l'analogie.

« *Souris N° 35.* — L'examen histologique de la tumeur envoyée montre que l'on a affaire à une prolifération désordonnée et très active d'éléments cel-

» lulaires très atypiques. Ils sont doués d'une grande
» activité de prolifération suivant les modes mitotiques
» et amitotiques, et il n'est pas rare d'observer des
» figures de carýocinèse monstrueuse. Ce qui retient
» avant tout l'attention, c'est le polymorphisme très
» marqué des cellules en prolifération et aussi la pré-
» sence d'un très grand nombre de cellules multinu-
» cléées. Celles-ci offrent tantôt la structure des élé-
» ments mégacaryocytaires, tantôt celle des éléments
» myéloplaxiques.

» En certains points on observe des lacunes san-
» guines du type sarcomateux, c'est-à-dire des lacunes
» vasculaires bordées directement par les cellules can-
» céreuses. Un autre fait histologique à noter en faveur
» de la nature cancéreuse de cette prolifération néopla-
» sique, c'est l'infiltration des territoires conjonctivo-
» musculaires faisant partie du fragment examiné.
» Nous signalerons enfin la présence de nombreux
» foyers d'inflammation aseptique constitués par des
» cellules cancéreuses nécrosées, des polynucléaires et
» des lymphocytes.

» En résumé, on se trouve en présence d'une pro-
» lifération cancéreuse, très active et infiltrante, réa-
» lisant la structure du *sarcome polymorphe à cellules*
» *géantes*, tel que certains auteurs l'ont décrit chez la
» souris, et notamment Ch. OBERLING et M. et P.
» GUÉRIN .

OBERLING et GUÉRIN, en vue de la reproduction
d'une tumeur hépatique, ont inclus un cristal de
3, 4-benzopyrène en plein parenchyme hépatique. Les
tumeurs qu'ils ont obtenues, étaient des sarcomes ana-
logues aux nôtres. Nous n'avons trouvé dans la lit-
térature que deux cas, où le 3, 4-benzopyrène, appli-

qué par une méthode autre que le badigeonnage, n'a pas donné de tumeurs identiques à celles que nous avons observées. L'un est le sarcome fusocellulaire à petites cellules rondes trouvé par OBERLING, SANNIÉ et GUÉRIN au pourtour de la trachée après l'injection intra-trachéale. L'autre est un cas bien plus complexe, qui participe à la fois de l'action hormonale et cancérigène du 3, 4-benzopyrène. Il s'agit d'une expérience d'OBERLING et de M. et P. GUÉRIN qui introduisirent dans l'encéphale des rats de petites quantités de 3, 4-benzopyrène soit sous forme d'un cristal, soit d'une goutte de la solution au millième. Les tumeurs qui ont apparu siégèrent toutes dans l'hypophyse sans produire de modifications au niveau du lieu d'introduction. Quant au type histologique, il était variable d'un cas à l'autre, mais toujours la prolifération se faisait aux dépens des cellules hypophysaires. Ceci cadre d'ailleurs assez bien avec le rôle que paraît jouer l'hypophyse dans le processus intime de la cancérisation. Comme l'ont démontré LACASSAGNE et NYKA, un lapin hypophysectomié est réfractaire à l'action des substances cancérigènes, du goudron en particulier.

Nous voyons donc qu'en général, et toujours sans tenir compte de l'application cutanée, des agents cancérigènes chimiques identiques introduits par des voies différentes donnent dans la majorité des cas des tumeurs identiques. Seul le méthylcholanthrène paraît être un peu moins électif. Des agents cancérigènes de constitution chimique différente, mais appliqués de la même façon, donnent, pour la plupart, des tumeurs de nature histologique différente. En ce qui concerne ce dernier point, la comparaison des résultats de Burrows avec les nôtres nous semble démonstrative.

D'autre part, nous croyons utile d'insister sur le fait

du passage d'agents cancérigènes à travers les revêtements épithéliaux et endothéliaux internes comme cela résulte des expériences d'OBERLING, SANNIÉ et GUÉRIN et de VALADE pour la trachée, les bronches et les alvéoles pulmonaires; celles de BURROWS, de NICODE et REGAMEY et des nôtres pour l'endothélium péritonéal.

*
**

Il ne nous reste plus à envisager qu'un point, de détail. C'est la prédominance nette chez toutes nos souris de troubles inflammatoires et néoplasiques à gauche, dans la région splénique. BURROWS a observé les mêmes phénomènes; il en a donné une explication élégante en injectant dans le péritoine de rats de l'huile lipiodolée. Cette dernière fut retrouvée après radiographie surtout au niveau de l'hypochondre gauche. La région splénique étant le point le plus déclive de la cavité péritonéale du rat et de la souris, rien d'étonnant à ce que l'on y retrouve les produits actifs ainsi que les germes introduits accidentellement.

III. — Essais ultérieurs.

A. — TENTATIVES DE REPRODUCTION DE LA TUMEUR ORIGINELLE AUX DÉPENS DU LIQUIDE D'ASCITE.

Nous avons voulu reproduire la tumeur intra-péritonéale chez des souris neuves. Pour cela nous avons ponctionné les souris 23 et 25 au moment où elles ont présenté une ascite abondante avec un état général commençant à fléchir. La ponction était pratiquée suivant les mêmes règles que les injections intra-péritonéales. Le liquide d'ascite obtenu en petite quantité ne nous a permis que très peu d'expériences. Il fut injecté à six souris. Deux ont reçu 0 cm³ 5 de liquide brut; deux, la même quantité de liquide centrifugé et les deux dernières, la suspension du culot de centrifugation dans du sérum physiologique.

Toutes ces souris sont encore vivantes, ce qui fait à l'heure actuelle quatre mois environ. Rien dans leur comportement et leur aspect n'a jamais permis de constater le moindre trouble. Nous pensons que ce résultat est dû à l'absence d'éléments néoplasiques constatée à l'examen anatomo-pathologique des animaux chez lesquels la ponction a été faite.

B. — ESSAI D'INTRODUCTION DU LIQUIDE D'ASCITE DANS LES CULTURES DE TISSUS.

La culture de tissus est un moyen commode d'étudier le développement cellulaire dans des conditions artificielle et sous le contrôle du microscope. Grâce à elle,

l'on peut poursuivre les recherches dans deux directions différentes. Ou bien, dans un milieu de culture fixe assurant les meilleures conditions de développement, on étudie des tissus divers ou, au contraire, avec un tissu, dont les modalités de croissance sont connues, on étudie les influences des variations de la composition du milieu de culture.

Pendant deux ans nous avons pratiqué la culture des tissus embryonnaires et néoplasiques. Nous avons employé la technique de BORREL quelque peu modifiée. Nous renvoyons pour sa description détaillée à la thèse de SZARFF.

Nous avons voulu connaître l'action du liquide d'ascite prélevé chez les mêmes souris (23 et 25) sur le développement des tissus embryonnaires. Pour cela nous avons remplacé le jus embryonnaire par le liquide surnageant après une centrifugation d'une demi-heure à 6.000 tours à la minute du liquide d'ascite brut. Nous n'avons pratiqué qu'une série de cultures, le peu de liquide dont nous disposions ne nous a point permis de continuer nos essais.

La mise en culture a été faite selon la technique habituelle.

Dans quatorze flacons de BORREL, nous avons introduit des fragments embryonnaires de souris.

Les six premiers flacons avaient la composition suivante :

Fragments embryonnaires en suspension dans du Tyrode	II gouttes.
Liquide d'ascite centrifugé	V gouttes.
Plasma citraté du lapin	X gouttes.

Les huit autres nous servaient de témoins; six étaient des cultures normales dont voici la composition :

Fragments embryonnaires en suspension dans du Tyrode	II gouttes.
Jus embryonnaire	V gouttes.
Plasma citraté du lapin	X gouttes.

Dans les deux dernières cultures nous avons employé à la place du jus embryonnaire du liquide d'ascite brut, uniquement en vue de vérifier sa stérilité bactériologique.

Aucune de nos cultures n'a été contaminée. Elles ont poussé d'une manière très inégale. Sur six cultures témoins, il y en eut deux qui ne présentèrent pas de croissance; les quatre autres se développèrent normalement pendant quatre jours. Toutes les cultures à liquide d'ascite centrifugé ont présenté une poussée extrêmement peu importante et non généralisée. Au lieu d'une prolifération marginale « en taches d'huile » que l'on voit dans une culture qui se développe bien, nous avons vu seulement, par endroits, quelques éléments en prolifération discrète.

Il en résulte donc que le liquide d'ascite centrifugé provenant d'une souris atteinte d'une ascite non néoplasique est un élément défavorable au bon développement des tissus embryonnaires. Il nous est impossible de dire, étant donné le trop petit nombre de nos essais, quel est le comportement de ce liquide vis-à-vis des éléments de type épithélial et conjonctif, pris en particulier.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Nous avons injecté du 3, 4-benzopyrène dans la cavité péritonéale de 25 souris, afin d'obtenir localement des tumeurs expérimentales. Nous nous sommes servis de la solution de ce corps dans l'huile d'olive stérilisée. Dans le premier lot des souris, nous avons employé la solution à 1 pour 1000, dans les trois lots ultérieurs, à 4 pour 1000. Pour la première concentration, la dose totale a été de 4 cm³, pour la deuxième, de 2 cm³. Ces doses étaient réparties en huit injections hebdomadaires.

Nous avons observé des manifestations diverses chez neuf souris, ayant échappé aux accidents infectieux et aux traumatismes. Nous avons trouvé deux fois des *sarcomes polymorphes à cellules géantes* développés dans la cavité péritonéale. Ces tumeurs s'accompagnaient d'une réaction exsudative. Cette exsudation que nous croyons irritative et non infectieuse, paraît évoluer en deux stades : elle est sèche d'abord, liquidienne ensuite. Son apparition précède celle de la tumeur. Si l'exsudation prend une trop grande importance, l'animal meurt avant que la tumeur ait eu le temps de se constituer.

Les tumeurs observées sont identiques à la plupart des sarcomes obtenus par l'action du 3, 4-benzopyrène.

La nature sarcomateuse de la tumeur obtenue par l'action d'un hydrocarbure cancérigène injecté dans la cavité péritonéale confirme le résultat des expériences de BURROWS et de NICODE et REGAMEY.

BIBLIOGRAPHIE

- M. ATHIAS. — Sarcome du cœur chez un cobayé, après l'injection, dans le cerveau, du méthylcholanthrène. *C. R. Soc. biol.*, 1937, t. CXXVI, pp. 585-587.
- M. ATHIAS et FURTADO-DIAS. — Sarcome transplantable du rein provoqué par le méthylcholanthrène chez le rat. *C. R. Soc. biol.*, 1938, t. CXXVII, pp. 237-240.
- A. BABÈS. — Les injections sous-cutanées au goudron chez le lapin. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1929, t. XVIII, pp. 111-114.
- L'action primitive ou immédiate du goudron sur les tissus et ses rapports avec les processus prolifératifs du goudron. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1929, t. XVIII, pp. 276-279.
- Les lésions du poumon chez le lapin, consécutives au badigeonnage au goudron. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1929, t. XVIII, pp. 328-333.
- Les modifications de l'hypophyse consécutives au badigeonnage et aux injections de goudron. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1929, t. XVIII, pp. 723-726.
- Thyroïde et cancer du goudron. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1930, t. XIX, pp. 162-167.
- La rate chez des lapins avec cancer du goudron. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1930, t. XIX, pp. 232-240.
- L'ovaire chez les lapins badigeonnés au goudron. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1930, t. XIX, pp. 322-326.
- Les cortico-surrénales chez des lapins badigeonnés au goudron. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1930, t. XIX, pp. 404-409.

- A. BABÈS. — Les modifications des formations lymphatiques de la rate chez les lapins avec cancer du goudron. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1930, t. XIX, pp. 765-781.
- Les modifications du foie chez les lapins ayant un cancer du goudron. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1931, t. XX, pp. 420-429.
- A. BABÈS et M^{lle} SERBANESCU. — Les modifications morphologiques du sang chez le lapin à la suite d'injections de goudron. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1929, t. XVIII, pp. 195-204.
- F. BANG et G. GULDBERG. — Sur les processus locaux dans la cancérisation. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1933, t. XXII, pp. 631-642.
- J. BERTRAND et J. GRUNER. — Recherches expérimentales sur l'action de 1,2-benzopyrène sur le système nerveux central. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1938, t. XXVII, pp. 697-705.
- J. BOISSEAU. — Les travaux récents sur les substances chimiques cancérogènes. *La Presse médicale*, 18 novembre 1936, n° 93, p. 1.870.
- C. BONNE et G. SOEL. — Cancer du poumon et de l'intestin antérieur chez des souris badigeonnées au goudron. *C. R. Soc. biol.*, 1926, t. XCIV, pp. 649-650.
- A. BORREL. — Cultures cellulaires étalées dans un plan unique, en couche mince, sur paroi de verre. *C. R. Soc. biol.*, 1926, t. XCIV, pp. 364-366.
- Technique simple pour la culture de tissus normaux ou de cellules néoplasiques. *C. R. Soc. biol.*, 1926, t. XCV, pp. 964-966.
- Technique de cultures cellulaires étalées en lame mince pour l'étude cytologique de tissus normaux et cancéreux. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1927, t. XVI, pp. 114-125.
- H. BURROWS. — Mesoblastic tumours following intra-peritoneal injections of 1, 2, 5, 6-dibenzanthracene in a fatty medium. *Proc. Roy. Soc. of London*, série B, 1932, t. CXI, pp. 238-247.

- H. BURROWS. — A spindle celled tumour in a fowl following injection of 1, 2, 5, 6-dibenzanthracene in a fatty medium. *The Amer. Journal of cancer*, 1933, t. XVII, pp. 1-6.
- H. BURROWS, I. HIEGER et E. L. KENNAWAY. — The experimental production of tumours of connective tissue. *The Americ. Journal of Cancer*, 1932, t. XVI, pp. 57-67.
- F. CAILLAU et E. JUSTER. — Au sujet de la communication de MM. Sannié et Truhaut : « Les agents chimiques cancérogènes ». *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1934, t. XXIII, pp. 128-130.
- M. L. CHEVREL-BODIN et M. CORMIER. — Contribution à l'étude des tumeurs provoquées par l'injection d'huile végétale. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1937, t. XXVI, pp. 414-421.
- W. A. COLLIER. — Uber den Nachweis des Agens des Ehrlichsches Ascitescarcinoms in den Organen der Maus. *Zeitschrift für Krebsforschung*, 1934, t. XLI, pp. 303-306.
- Die Immunitätverhältnisse bei Ascitescarcinom der Maus. *Zeitschrift für Krebsforschung*, 1934, t. XLI, pp. 317-323.
- L. CORNIL, J. E. PAILLAS et E. R. CASTUEIL. — Sur les lésions hépato- et rénales produites par certains corps cancérogènes. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1938, t. XXVII, pp. 779-785.
- E. C. CRACIUN. — La culture des tissus en biologie expérimentale. Masson et C^{ie}, Paris, 1931.
- P. CRISTOL. — Biochimie et cancer expérimental. *Montp. méd.*, mai 1936, t. IX, n^o 5, pp. 242-253.
- N. DOBROWOLSKAIA-ZAWADSKAIA. — Peut-on influencer la localisation du cancer de la mamelle chez la souris? Réaction néoplasique locale consécutive à une irradiation par le radium chez les souris prédisposées au cancer de la mamelle. *C. R. Soc. biol.*, 1935, t. CXIX, pp. 360-363.
- Production des tumeurs à l'aide de doses minimales de 1, 2, 5, 6-dibenzanthracène chez les souris à prédisposition inégale au cancer spontané. *C. R. Soc. biol.*, 1936, t. CXXXI, pp. 1268-1271.

- N. DOBROWOLSKAÏA-ZAWADSKAÏA et N. ADAMOWA. — Réactions à différents agents cancérigènes, de souris appartenant à des lignées exemptes d'adéno-carcinome de la mamelle. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1938, t. XXVII, pp. 308-341.
- N. DOBROWOLSKAÏA-ZAWADSKAÏA et M. ROYER. — Réaction à certains agents cancérigènes d'une lignée de souris exempte du cancer spontané de la mamelle, (lignée XXX). *C. R. Soc. biol.*, 1938, t. CXXVII, pp. 383-386.
- J. DUCUING. — Précis de cancérologie. Masson et C^{ie}, Paris 1932.
- N. FRANICEVIC. — Un nouveau procédé de greffage et de conservation *in vitro* des tumeurs et des organes transplantables de souris cancéreuses. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1936, t. XXV, pp. 733-742.
- M. GUÉRIN et C. BONCIU. — Epithelioma et sarcome chez le lapin. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1931, t. XX, pp. 553-560.
- A. LACASSAGNE. — Influence d'un facteur familial dans la production par la folliculine de cancer mammaire chez la souris mâle. *C. R. Soc. biol.*, 1933, t. CXIV, pp. 426-429.
- Sur la pathogénie de l'adéno-carcinome mammaire de la souris. *C. R. Soc. biol.*, 1934, t. CXV, pp. 937-939.
- Faible réaction à l'injection intra-veineuse du virus de Shope au niveau des papillomes obtenus par badigeonnage au benzopyrène chez les lapins à hypophyse détruite. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1937, t. XXVI, pp. 154-162.
- Statistique des différents cancers constatés dans des lignées sélectionnées de souris après l'action prolongée d'hormones oestrogènes. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1938, t. XXVII, pp. 96-116.
- A. LACASSAGNE et W. NYKA. — A propos d'une pathogénie de l'adéno-carcinome mammaire. Recherche de la folliculine dans le colostrum. *C. R. Soc. biol.*, 1934, t. CXVI, pp. 844-845.
- Influence de la privation d'hypophyse sur le développement des tumeurs chez le lapin. *C. R. Soc. biol.*, 1936, t. CXXI, pp. 822-824.

- M. DE LEGNERIS. — Un cas de cancérisation *in vitro* par dibenzanthracène. *C. R. Soc. biol.*, 1935, t. CXX, pp. 777-780.
- Caractères biologiques d'une tumeur produite *in vitro* par le dibenzanthracène. *C. R. Soc. biol.*, 1936, t. CXXI, pp. 1579-1581.
- A. LUMIÈRE. — Le cancer est-il une maladie humorale ou cellulaire? *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1932, t. XXI, pp. 579-595.
- J. MAISIN et M. L. COOLEN. — Production de sarcomes chez le rat à l'aide d'injections de 1, 2, 5, 6-dibenzanthracène et de 1, 2-benzopyrène. *C. R. Soc. biol.*, 1934, t. CXVII, pp. 109-111.
- Au sujet du pouvoir cancérigène du méthylcholanthrène. *C. R. Soc. biol.*, 1936, t. CXXIII, pp. 159-160.
- J. MAISIN et P. DESELT. — Influence de la durée du badiageonnage sur l'évolution des cancers du goudron. *C. R. Soc. biol.*, 1926, t. XCIV, pp. 771-772.
- J. MAISIN et P. LIÉGEOIS. — Au sujet du pouvoir cancérigène du 1, 2, 5, 6-dibenzanthracène. *C. R. Soc. biol.*, 1933, t. CXIV, pp. 536-538.
- Au sujet du pouvoir cancérigène du benzopyrène. *C. R. Soc. biol.*, 1934, t. CXV, pp. 733-736.
- K. MIURA. — Sur la production du cancer chez le rat blanc par l'ortho-amido-azotoluol. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1935, t. XXIV, pp. 534-538.
- S. DE NABIAS. — Contribution à l'étude du terrain cancéreux avant l'apparition de la tumeur, pendant son évolution et après sa guérison apparente. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1935, t. XXIV, pp. 511-524.
- J. L. NICODE et J. REGAMEY. — Les cancers provoqués par le méthylcholanthrène chez la souris. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1938, t. XXVII, pp. 706-722.
- CH. OBERLING et M. GUÉRIN. — La production des tumeurs hépatiques. *C. R. Soc. biol.*, 1939, t. CXL, pp. 417-419.
- CH. OBERLING, M. GUÉRIN et P. GUÉRIN. — La production expérimentale des tumeurs hypophysaires chez le rat. *C. R. Soc. biol.*, 1936, t. CXXIII, pp. 1152-1154.

- CH. OBERLING, CH. SANNIÉ, M. et P. GUÉRIN. — Recherches sur l'action cancérigène de 1, 2-benzopyrène. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1936, t. XXV, pp. 156-180.
- E. PICARD et H. LADURON. — Recherches sur la toxicité du 1, 2-benzopyrène sur l'organisme de la souris blanche. *C. R. Soc. biol.*, 1934, t. CXV, pp. 1739-1742. — 1934, t. CXVII, pp. 838-840.
- R. REDING. — Terrain cancéreux et cancérisable, Masson et C^{ie}, Paris, 1932.
- R. REDING. — Etude des mécanismes de cancérisation. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1935, t. XXIV, pp. 339-399.
- R. REDING et R. SLOSSE. — Des caractères généraux de l'état cancéreux et précancéreux. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1929, t. XVIII, pp. 122-151.
- A. H. ROFFO. — Cancer et soleil. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1934, t. XXII, pp. 590-606.
- G. ROUSSY et R. LEROUX. — A propos des épithélio-sarcomes. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1922, t. XI, pp. 296-315.
- CH. SANNIÉ. — Le cancer chimique. *Exposés annuels de biochimie méd.*, Paris, 1939, pp. 163-186.
- CH. SANNIÉ, CH. OBERLING, M. et P. GUÉRIN. — Les modalités de l'action cancérigène du 1, 2-benzopyrène. *C. R. Soc. biol.*, 1935, t. CXX, pp. 1196-1198.
- CH. SANNIÉ et R. TRUHAUT. — Les agents chimiques cancérigènes. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1937, t. XXIII, pp. 6-37.
- M. SLYE. — L'hérédité dans le cancer. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1937, t. XXVI, pp. 140-153.
- M. SCHABAD. — Production expérimentale des tumeurs malignes par un extrait benzénique du foie d'un cancéreux. A propos de la question des substances cancérigènes endogènes. *C. R. Soc. biol.*, 1937, t. CXXIV, pp. 213-215.

- M. SCHABAD. — Nouvelles données relatives à l'obtention expérimentale des tumeurs par un extrait benzénique du foie d'un cancéreux. A propos des substances blaslogènes, endogènes. *C. R. Soc. de biol.*, 1937, t. CXXVI, pp. 1180-1182.
- M. J. SZARFF. — Influence du magnésium et du potassium sur la cancérisation expérimentale et sur la culture du tissu néoplasique. Thèse de Montpellier, 1939.
- P. VALADE. — Recherches sur l'activité cancérigène du méthylcholanthrène. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1937, t. XXVI, pp. 452-469.
- Note au sujet de l'activité cancérigène comparée de méthylcholanthrène et de 1, 2-benzopyrène. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1938, t. XXVII, pp. 723-729.
- O. WARBURG. — Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs. (Trad. franç. par Aubel et Genevois). Alcan éd., Paris, 1928.
- N. WATERMAN. — Ce que peut nous apprendre l'étude de l'ascite tumorale transplantable. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du cancer*, 1935, t. XXIV, pp. 80-92.
- A. WINTERSTEIN. — Les rapports existants entre les substances cancérigènes et les hormones sexuelles. *Chimie et industrie*, 1939, t. XLI, pp. 3-12.
- S. ZYLBERSZAC. — Quelques réflexions sur la production des tumeurs malignes du foie par l'O.-amido-azotoluol. *C. R. Soc. biol.*, 1937, t. CXXV, pp. 889-890.

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Sur quelques effets des injections intrapéritonéales de 3, 4-benzopyrène,
par M. KALECKI (ALEXANDRE).

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 24 avril 1939.

Le Professeur,

L. HÉDON.

Vu :

Montpellier, le 24 avril 1939.

Le Doyen,

EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 24 avril 1939.

Le Recteur,

PARISELLE.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
AVANT-PROPOS.....	9
INTRODUCTION.....	11
EXPÉRIENCES PERSONNELLES.....	18
I. — Techniques employées.....	18
A. — Injections intra-péritonéales.....	18
B. — Solution injectée.....	19
C. — Doses employées.....	20
D. — Choix et caractéristiques des animaux employés.....	21
II. — Résultats.....	23
A. — Observation des animaux.....	23
B. — Interprétation des résultats.....	31
III. — Essais ultérieurs.....	45
A. — Tentatives de reproduction de la tumeur originelle aux dépens du liquide d'ascite.....	45
B. — Essai d'introduction du liquide d'ascite dans les cultures de tissus.....	45
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.....	48
BIBLIOGRAPHIE.....	49

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

